

(12) NACH DEM VEREINBAR ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
16. Oktober 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 03/084506 A1(51) Internationale Patentklassifikation⁷: A61K 9/08MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP03/03327

(22) Internationales Anmeldedatum:
31. März 2003 (31.03.2003)(84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE,
DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT,
SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
102 15 942.4 11. April 2002 (11.04.2002) DE

Erklärung gemäß Regel 4.17:

— hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii) für die folgenden Bestimmungsstaaten AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW, ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI, SK, TR), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): BAYER AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): KÜHN, Bernd
[DE/DE]; Hahnenweg 2, 51061 Köln (DE). BRÜCK,
Antje [DE/DE]; Ginsterweg 14, 51375 Leverkusen
(DE). KATAKAWA, Yoshifumi [JP/JP]; 1-2-11-109,
Nishi-Shibukawa, Kusatsu-shi, Shiga 525-0025 (JP).
YASUI, Masami [JP/JP]; 432 Gika, Minakuchi-cho,
Koka-gun, Shiga 528-0004 (JP).(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER AKTIENGE-
SELLSCHAFT; 51368 Leverkusen (DE).

Veröffentlicht:

— mit internationalem Recherchenbericht

(81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,

Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: AQUEOUS FORMULATIONS OF (2-HYDROXYMETHYL-INDANYL-4-OXY)-PHENYL-4,4,4-TRIFLUOROBUTANE-1-SULFONATE

(54) Bezeichnung: WÄSSRIGE FORMULIERUNGEN VON (2-HYDROXYMETHYL-INDANYL-4-OXY)-PHENYL-4,4,4-TRIFLUOROBUTAN-1-SULFONAT

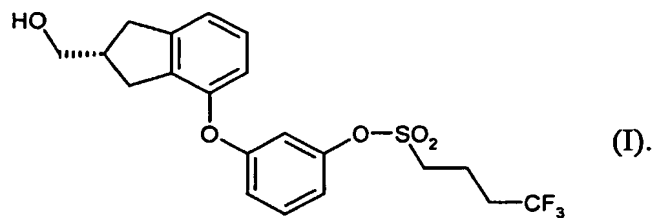
(57) Abstract: The invention relates to aqueous formulations containing (-)-(R)-3-(2-hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenyl-4,4,4-trifluorobutane-1-sulfonate. Said formulations are suitable as infusion solutions or as concentrate for producing these infusion solutions.

(57) Zusammenfassung: Die vorliegende Erfindung betrifft (-)-(R)-3-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenyl-4,4,4-trifluorbutan-1-sulfonat enthaltende wässrige Formulierungen, die sich als Infusionslösungen oder als Konzentrat zur Herstellung solcher Infusionslösungen eignen.

Wässrige Formulierungen von (2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenyl-4,4,4-trifluorbutan-1-sulfonat

Die vorliegende Erfindung betrifft (-)-(R)-3-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenyl-4,4,4-trifluorbutan-1-sulfonat enthaltende wässrige Formulierungen, die sich als Infusionslösungen oder als Konzentrat zur Herstellung solcher Infusionslösungen eignen.

(-)-(R)-3-(2-Hydroxymethylindanyl-4-oxy)-phenyl-4,4,4-trifluorbutan-1-sulfonat ist eine Verbindung der Formel



Als Cannabinoid-Rezeptor-Agonist eignet sich die Verbindung (I) zur Prävention und Behandlung von Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma; sie wurde erstmals in Beispiel 278 der WO 98/37061 beschrieben. Für parenterale Applikation geeignete pharmazeutische wässrige Zubereitungen werden in der WO 98/37061 allerdings nicht offenbart. Da bei der akuten Behandlung von Schlaganfall und Schädel-Hirn-Trauma das Arzneimittel vorteilhafterweise als Infusionslösung verabreicht wird, bestand ein Bedarf an wässrigen Formulierungen, die Verbindung (I) enthalten und diesem Einsatzzweck gerecht werden.

Wässrige Formulierungen der Verbindung (I) zeigen merkwürdigerweise eine inhomogene Konzentrationsverteilung. Dadurch ist insbesondere bei niedrigen Wirkstoffkonzentrationen von wenigen Milligramm pro Liter davon auszugehen, dass eine auf die Dosis bezogene, konstante Infusionsrate über die gesamte Infusionsdauer nicht gewährleistet werden kann. Die damit verbundenen Nachteile liegen auf der Hand.

Für einzeldosierte Arzneiformen, u.a. parenterale Pulver und Suspensionen zur Injektion, fordern die Arzneibücher (Ph. Eur. 4, 2002) die Prüfung auf Gehaltseinheitlichkeit, eine möglichst geringe Abweichung von maximal $\pm 15\%$ vom Durchschnitt des
5 Wirkstoffgehalts.

Überraschenderweise wurde gefunden, dass der Zusatz von Cyclodextrin zu wässrigen Formulierungen zu gleichmäßiger Konzentration führte.

10 Gegenstand der Erfindung sind somit wässrige Formulierungen enthaltend Verbindung (I) und Cyclodextrin.

Cyclodextrine und Verfahren zu ihrer Herstellung sind aus US 3,453,259, US 3,459,731, WO 97/39770, US 5,670,530, WO 96/32135, EP-B 149 197 und
15 US 4,727,064 bekannt. Cyclodextrine sind cyclische Oligosaccharide, die beim Abbau von Stärke durch Cyclodextrin-Glykosyltransferasen gebildet werden.

β -Cyclodextrine enthalten sieben α -1,4-verknüpfte Glucose-Einheiten. Die in diesem Molekül enthaltenden 21 Hydroxygruppen können ganz oder teilweise z.B. mit gegebenenfalls substituierten aliphatischen C_2 - C_6 -Gruppen, vorzugsweise mit Hydroxypropyl- oder Sulfobutylgruppen, substituiert werden. Die verwendeten Cyclodextrine weisen dabei vorzugsweise einen durchschnittlichen Substitutionsgrad (DS) pro
20 Molekül von 1 bis 10, insbesondere von 3 bis 8 auf.

25 Der Begriff "Cyclodextrin" im Sinne der Erfindung umfasst die unsubstituierten, die teilweise und die vollständig substituierten Cyclodextrine, insbesondere Hydroxypropyl- und Sulfobutyl-substituierte β -Cyclodextrine.

Überraschenderweise zeigt sich außerdem, dass physiologisch verträgliche Säuren die
30 Lagerstabilität der wässrigen Formulierungen erhöhen können.

Beispiele solcher physiologisch verträglichen Säuren umfassen Mineralsäuren wie z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, ein- bis 4-basische gesättigte und ungesättigte C₂-C₁₀-Carbonsäuren wie z.B. Essigsäure, Bernsteinsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, C₂-C₆-Hydroxycarbonsäuren wie z.B. Äpfelsäure, Citronensäure Glycolsäure, Milchsäure, Weinsäure, Zimtsäure, C₃-C₆-Ketocarbonsäuren wie z.B. Brenztraubensäure, ein- oder zweibasische C₂-C₁₀-Aminosäuren wie z.B. Alanin, Asparaginsäure, Glutaminsäure, Glycin, Isoleucin, Leucin, Lysin, Methionin, Phenylalanin, Prolin, Serin, Threonin, Valin, C₆-C₁₂-Amidocarbonsäuren wie z.B. Hippursäure, C₄-C₁₀-Lactone wie z.B. Ascorbinsäure, und deren Mischungen. Bevorzugt sind Milch- und Citronensäure; besonders bevorzugt ist Citronensäure.

Ein bevorzugter pH-Bereich für die erfindungsgemäßen wässrigen Formulierungen beträgt 2 bis 6, insbesondere 3 bis 5, und speziell etwa 3,5 bis 4,5.

Zur Herstellung einer isotonen Lösung können die erfindungsgemäßen Formulierungen für diesen Zweck geeignete Verbindungen wie beispielsweise Glucose, Mannit, vorzugsweise Natriumchlorid enthalten. Als isoton wird eine Lösung bezeichnet, wenn sie einen osmotischen Druck von 250 bis 500, vorzugsweise 270 bis 350 mOsmol/kg aufweist.

Bevorzugte erfindungsgemäße isotone Formulierungen enthalten 5 bis 15, bevorzugt 7 bis 13 und besonders bevorzugt 8 bis 10 g/L Natriumchlorid, bezogen auf gebrauchsfertige Formulierung.

Den erfindungsgemäßen Formulierungen kann man weiterhin physiologisch verträgliche organische Lösungsmittel, beispielsweise Polyethylenglycole, Propylenglycol, Glycofurol, Glycerol oder - bevorzugt - Alkohole, insbesondere Ethanol zusetzen.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen können im allgemeinen 0,05 bis 2 vorzugsweise 0,1 bis 1,5 und insbesondere etwa 0,6 bis 1,0 g/L organisches Lösungsmittel, bezogen auf gebrauchsfertige Formulierung, enthalten.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen können als **gebrauchsfertige** Infusionslösungen oder als wässrige Konzentrate vorliegen, aus denen dann die Infusionslösungen durch Zugabe von Wasser oder isotonischer Elektrolytlösung hergestellt werden können. Diese erfindungsgemäßen Konzentrate können die Verbindung (I) in einer Konzentration von 0,002 bis 9,0, vorzugsweise von 0,01 bis 0,05, besonders bevorzugt von 0,025 g/L enthalten. Die Konzentrate können Cyclodextrin in Konzentrationen von 4 bis 550, vorzugsweise von 20 bis 200, besonders bevorzugt von 50 g/L enthalten. Aus den Konzentraten kann leicht und schnell unter sterilen Bedingungen eine homogene Lösung hergestellt werden, die sich direkt zur Anwendung, beispielsweise als Infusionslösung, eignet.

Die erfindungsgemäße Formulierung kann Cyclodextrin in 0,1 bis 60, bevorzugt 1 bis 30, besonders bevorzugt 1 bis 10, insbesondere 2 g/L bezogen auf die gebrauchsfertige Formulierung enthalten.

Die Löslichkeit der Verbindung (I) in Wasser beträgt bei 25°C 0,002 g/L.

Die erfindungsgemäße zur Infusion **gebrauchsfertige** Formulierung kann eine Wirkstoffkonzentration von 0,00005 bis 0,002, vorzugsweise 0,0001 bis 0,002, insbesondere 0,0005 bis 0,0015 und ganz speziell etwa 0,001 g Verbindung (I)/L Lösung enthalten.

Die erfindungsgemäßen Formulierungen können einfach durch Mischen und Lösen der Komponenten hergestellt werden.

Im allgemeinen hat es sich als vorteilhaft erwiesen, die Verbindung (I) in Gesamtmengen von etwa 0,001 bis etwa 240, bevorzugt 0,01 bis 24 µg/kg Körpergewicht je 24 Stunden, gegebenenfalls in Form mehrerer Einzelgaben, zur Erzielung des gewünschten Ergebnisses zu verabreichen.

Es kann aber gegebenenfalls vorteilhaft sein, von den genannten Mengen abzuweichen, und zwar in Abhängigkeit von Art und Körpergewicht des behandelten Patienten, vom individuellen Verhalten gegenüber dem Medikament, der Art und Schwere der Erkrankung, der Art der Zubereitung und Applikation, sowie dem Zeitpunkt bzw. Intervall, zu welchem die Verabreichung erfolgt.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Applikations-Set bestehend aus einem Behälter enthaltend die wässrige Formulierung und einem Infusionsgerät. Das Infusionsgerät besteht im einfachsten Fall aus einer Kanüle, Verbindungsschläuchen, und einer Tropfkammer. An den Verbindungsschläuchen können eine Infusionspumpe sowie Regulationshähne angeschlossen sein. Weiterhin kann die Applikation mittels Spritzenpumpen aus Infusionsspritzen mit angeschlossenen Verbindungsschläuchen erfolgen.

Die produktberührenden Materialien des Applikations-Sets können beispielsweise aus Polyethylen (PE), Polypropylen (PP), Polyamiden, Polyestern oder deren Copolymerisate, Acrylnitril-Butadien-Styrol-Copolymeren, Polypropylen/Styrol-Ethylen-Butylen-Styrol, vorzugsweise aus Polyolefinen, besonders bevorzugt aus Polyethylen bestehen.

Beispiele:**1) Beispiel einer gebrauchsfertigen Infusionsformulierung auf Basis von Hydroxypropyl- β -cyclodextrin**

5

Zusammensetzung (in g/L)

Verbindung (I)	0,001
Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (@Cavitron 82004, Cerestar)	2
Natriumchlorid	9
10 Ethanol f. Inj.	0,8
Citronensäure	0,016
Wasser	993,383

15

Herstellung: Eine Lösung der Verbindung (I) in Ethanol wird unter Rühren zu einer wässrigen Lösung von Hydroxypropyl- β -cyclodextrin und Natriumchlorid gegeben. Der pH-Wert wird mit Citronensäure auf ca. 4 eingestellt. Die Lösung wird sterilfiltriert, in Glasflaschen zu 250 mL abgefüllt, mit Gummistopfen und Bördelkappen verschlossen und anschließend im Dampfautoklaven bei 121°C für 20 min sterilisiert.

20

2) Beispiel einer gebrauchsfertigen Infusionsformulierung auf Basis von Sulfobutylether- β -cyclodextrin

Zusammensetzung (in g/L)

25 Verbindung (I)	0,001
Sulfobutylether- β -cyclodextrin (@Captisol, CyDex)	2
Natriumchlorid	9
Ethanol f. Inj.	0,8
Citronensäure	0,016
30 Wasser	993,383

Herstellung: Eine Lösung der Verbindung (I) in Ethanol wird unter Rühren zu einer wässrigen Lösung von Sulfobutylether- β -cyclodextrin und Natriumchlorid gegeben. Der pH-Wert wird mit Citronensäure auf ca. 4 eingestellt. Die Lösung wird steril-
5 filtriert, in Glasflaschen zu 250 mL abgefüllt, mit Gummistopfen und Bördekappen verschlossen und anschließend im Dampfautoklaven bei 121°C für 20 min sterilisiert.

3) Beispiel eines Konzentrats zur Herstellung einer Infusionsformulierung

10	Zusammensetzung (in g/L)	
	Verbindung (I)	0,025
	Hydroxypropyl- β -cyclodextrin (@Cavitron 82004, Cerestar)	50
	Natriumchlorid	9
	Ethanol f. Inj.	0,8
15	Citronensäure	0,016
	Wasser	ad 1,0 L

Herstellung: Eine Lösung der Verbindung (I) in Ethanol wird unter Rühren zu einer wässrigen Lösung von Hydroxypropyl- β -cyclodextrin und Natriumchlorid gegeben.
20 Der pH-Wert wird mit Citronensäure auf ca. 4 eingestellt. Die Lösung wird sterilfiltriert, in Glasflaschen zu 10 mL abgefüllt, mit Gummistopfen und Bördekappen verschlossen und anschließend im Dampfautoklaven bei 121°C für 20 min sterilisiert.

25 Vor Anwendung werden 10 ml Konzentrat mit 240 ml physiologischer Kochsalzlösung gemischt. Es ergibt sich eine gebrauchsfertige Infusionslösung der Wirkstoffkonzentration 0,001 g/L.

Patentansprüche:

1. Wässrige Formulierungen enthaltend (-)-(R)-3-(2-Hydroxymethyl-indanyl-4-oxy)-phenyl-4,4,4-trifluorbutan-1-sulfonat (I) und Cyclodextrin.
5
2. Formulierungen nach Anspruch 1, enthaltend 0,00005 bis 9,0 g/L der Verbindung (I) und 0,1 bis 550 g/L Cyclodextrin.
3. Formulierungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, enthaltend
10 0,0001 bis 0.050 g/L der Verbindung (I) und 0,2 bis 200 g/L Cyclodextrin.
4. Formulierungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, enthaltend 0,0005 bis 0,025 g/L der Verbindung (I) und 1 bis 50 g/L Cyclodextrin.
- 15 5. Formulierungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, die einen pH-Wert von 2 bis 6 aufweisen.
6. Formulierungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, enthaltend mindestens eine physiologisch verträgliche Säure.
20
7. Formulierungen nach Anspruch 6, die als physiologisch verträgliche Säure Citronensäure enthalten.
8. Formulierungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, enthaltend 8 bis
25 10 g/L Natriumchlorid, bezogen auf gebrauchsfertige Formulierung.
9. Formulierungen nach einem der vorhergehenden Ansprüche, enthaltend 0,05 bis 2 g/L Ethanol, bezogen auf gebrauchsfertige Formulierung.

10. Applikations-Set bestehend aus

- 5 a) einem Behälter enthaltend die wässrige Formulierung nach den Ansprüchen 1 bis 9,
- b) Infusionsgerät, wobei zumindest die produktberührenden Teile aus Polyethylen, Polypropylen, Polyester, Polyamid, Acrylnitril-Butadien-Styrol-Copolymeren, Polypropylen/Styrol-Ethylen-Butylen-Styrol oder deren Copolymerisaten bestehen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/03327

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

MEDLINE, EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	MAULER FRANK ET AL: "Characterization of the diarylether sulfonylester (-)-(R)-3-(2-hydroxymethylindanyl-4-oxy)phenyl-4,4,4-trifluoro-1-sulfonate (BAY 38-7271) as a potent cannabinoid receptor agonist with neuroprotective properties." THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS. UNITED STATES JUL 2002, vol. 302, no. 1, July 2002 (2002-07), pages 359-368, XP002246549 ISSN: 0022-3565 abstract page 361, left-hand column, line 52 - line 55 page 362, left-hand column, line 52 -right-hand column, line 5 --- -/--	1-10

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.*** Special categories of cited documents:**

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *G* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 July 2003

Date of mailing of the international search report

29/07/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Villa Riva, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/03327

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 98 37061 A (RADDATZ SIEGFRIED ;ROCK MICHAEL HAROLD (DE); SCHUHMACHER JOACHIM () 27 August 1998 (1998-08-27) cited in the application example 278	
A	PEKKA JARHO ET AL: "Hydroxypropyl-beta-cyclodextrin and its combination with hydroxypropyl-methylcellulose increases aqueous solubility of A9-tetrahydrocannabinol" LIFE SCIENCES, PERGAMON PRESS, OXFORD, GB, vol. 63, no. 26, 1998, pages 381-384, XP002963822 ISSN: 0024-3205 the whole document	1-10
A	THORSTEINN LOFTSSON ET AL: "Pharmaceutical Applications of Cyclodextrins. 1. Drug Solubilization and Stabilization" JOURNAL OF PHARMACEUTICAL SCIENCES, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION. WASHINGTON, US, vol. 85, no. 10, 1 October 1996 (1996-10-01), pages 1017-1025, XP002080430 ISSN: 0022-3549 the whole document	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/03327

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9837061	A	27-08-1998	DE 19740785 A1 27-08-1998
			AT 229502 T 15-12-2002
			AU 735137 B2 05-07-2001
			AU 6396598 A 09-09-1998
			BG 103646 A 29-02-2000
			BR 9807848 A 21-03-2000
			CN 1253545 T 17-05-2000
			CZ 9902979 A3 15-12-1999
			DE 59806627 D1 23-01-2003
			DK 966436 T3 31-03-2003
			WO 9837061 A1 27-08-1998
			EP 0966436 A1 29-12-1999
			JP 2001515470 T 18-09-2001
			NO 994014 A 12-10-1999
			NZ 337331 A 25-05-2001
			PL 335194 A1 10-04-2000
			PT 966436 T 31-03-2003
			SI 966436 T1 30-04-2003
			TR 9902012 T2 21-01-2000
			US 6262112 B1 17-07-2001
			US 2002072529 A1 13-06-2002
			ZA 9801419 A 24-08-1998
			HU 0001111 A2 28-08-2000